From Ergot to Ernutin

WELLCOME COLL.
/ 304

WELLCOME COLLECTION
Wellcome Library for the History and Understanding of Medicine
/304

INDEX

	PAGE
ACTIVITÉ CONSTANTE DE L'ERNUTIN'	11
AVANTAGES PHARMACEUTIQUES DE L'ERNUTIN' ...	9
CHAMPIGNON DE L'ERGOT DE SEIGLE	1
DOSAGE	14
EFFETS SUR LE CŒUR	14
ERGOTININE	2
ERGOTOXINE...	3
L'ERNUTIN'	7
L'ERNUTIN' DANS LES AFFECTIONS NERVEUSES ...	13
L'ERNUTIN' DANS LES HÉMORRHAGIES	13
L'ERNUTIN' DANS LES HÉMORRHAGIES POST-PARTUM	11
L'ERNUTIN' 'VAPOROLE'	11
PARA-HYDROXYPHÉNYLÉTHYLAMINE	3
PROCÉDÉS DE TITRAGE	7
PRODUITS D'ERGOTOXINE HYPODERMIQUES 'TABLOID'	14
RÉACTION DE "LA CRÊTE DE COQ"	6
SUPÉRIORITÉ DE L'ERNUTIN'	10
TITRAGE PHYSIOLOGIQUE DE L'ERNUTIN'	7
TRACÉS KYMOGRAPHIQUES	6, 8
'TYRAMINE'...	14

Les mots 'ERNUTIN,' 'TABLOID,' 'TYRAMINE,' et 'VAPOROLE' sont des marques de fabrique désignant des produits fins émanant de la maison Burroughs Wellcome & Cie.

22501686235

De l'Ergot a l' 'Ernutin'

Lorsque le seigle est cultivé sur un sol appauvri, il peut être affecté, dans les saisons pluvieuses ou dans les régions humides et brumeuses, d'un champignon parasitique appelé *Claviceps purpurea.*

L'Ergot est la forme latente de ce champignon, c'est-à-dire le sclérotium, mycélium compact ou frai qui se développe dans l'ovaire de diverses herbes. Il est maintenant obtenu presque exclusivement du seigle *(Secale cereale)*, mais le même champignon ou un champignon identique peut se mettre sur une grande variété d'herbes. La pousse du champignon toutefois n'est pas limitée au seigle cultivé dans les endroits pluvieux et humides, car le seigle affecté d'ergot peut se rencontrer sur un sol sablonneux et sec, de sorte que l'humidité ne paraît donc jouer qu'un rôle tout secondaire dans le développement du champignon.

L'ergot est un champignon

Au moment de la germination, le sclérotium forme des spores qui, disséminées par le vent, viennent infecter le jeune ovaire de l'herbe en fleur. Au début, le champignon parasite ne forme qu'un mycélium mou renfermant les cellules reproductrices végétatives (conidies), lesquelles sécrètent une substance visqueuse et sucrée ("rosée de miel"). Les insectes, attirés par cette sécrétion, opèrent le transfert des conidies aux ovaires qui jusque-là avaient encore échappé à l'infection. Ce n'est qu'après la période de floraison que le champignon entreprend son développement principal et définitif. Le champignon se développe aux dépens des substances nutritives destinées aux jeunes grains, et finit par devenir le mycélium bien connu, légèrement courbé, d'un teint rouge-brun, qui tombe sur le sol en automne, prêt à germer au printemps suivant.

Phases de développement

Chimie

Probablement aucune drogue de la pharmacopée n'a été livrée plus souvent que l'ergot aux recherches chimiques. Les premiers observateurs ont dirigé leurs recherches surtout sur les substances inertes, mais les quelques produits physiologiquement actifs qu'ils sont parvenus à préparer n'étaient que des mélanges grossiers et résineux que les inventeurs considéraient comme acides ou alcaloïdes, selon leur méthode de préparation. Malheureusement il arrivait souvent qu'on leur donnait des noms portant à croire que ces résines impures étaient des principes chimiquement définis, et la littérature du sujet a été encombrée et rendue presque incompréhensible par des termes tels que ergotine, ecboline, acide sclérotinique, acide sphacélinique, cornutine et autres. La nomenclature a encore été compliquée par le fait que quelques-uns de ces noms ont été appliqués, comme le nom d'ergotine par exemple, à un grand nombre de substances et extraits de natures fort différentes. Le premier qui isola un principe approximativement pur de l'ergot fut Tanret, qui, en 1875, décrivit l'alcaloïde cristallisé ergotinine, et un alcaloïde amorphe qu'il considérait être seulement une modification physique du corps cristallin. Quoique l'opinion de Tanret, qui pensait avoir réussi à isoler le principe actif de l'ergot sous forme d'ergotinine, ait paru être confirmée par beaucoup d'évidence clinique, des expériences pharmacologiques, entre autres celles de Kobert, faites avec l'alcaloïde cristallisé pur, ont prouvé que son ergotinine n'avait aucune activité. Tout récemment cette contradiction apparente s'est trouvée expliquée par l'isolement d'un alcaloïde très actif et intimement allié à celui de Tanret : l'ergotoxine—qui

Les premières recherches chimiques

Nomenclature compliquée

L'ergotinine de Tanret

L'ergotoxine

quoique amorphe, peut, sous forme de sels cristallisés, être préparée à l'état de pureté chimique (*voir* Barger et Carr, *Chem. News*, XCIV, p. 89, 1906; *Journ. Chem. Soc.*, XCI, p. 337, 1907). Il a été démontré que l'ergotoxine ($C^{35}H^{41}O^{6}N^{5}$) est l'hydrate de l'ergotinine cristallisée de Tanret ($C^{35}H^{39}O^{5}N^{5}$), et qu'il est facile de les convertir l'une en l'autre. Il faut noter particulièrement que l'ergotoxine se forme peu à peu dans les dissolutions des sels d'ergotinine, de sorte que ces solutions acquièrent une activité qui n'appartient pas à l'ergotinine pure.

Relations avec l'ergotinine de Tanret

L'acceptation de l'ergotoxine comme l'unique principe actif de l'ergot fut rendue impossible lorsqu'on remarqua que certains spécimens d'extraction aqueuse produisaient un effet physiologique sur la pression sanguine et l'utérus beaucoup trop fort pour pouvoir être attribué à l'ergotoxine qu'ils contenaient. Il est aujourd'hui connu que des extraits de ce genre doivent la plus grande partie de leur activité au para-hydroxyphényléthylamine ($OH . C^{6}H^{4} . CH^{2} . CH^{2} . NH^{2}$), une petite quantité d'isoamylamine contribuant aussi à produire l'effet.

PHARMACOLOGIE

L'action primaire des sels d'ergotoxine, ainsi qu'il a été démontré par des expériences de laboratoire, est celle associée en tous temps à l'action pharmacologique et thérapeutique de l'ergot, à savoir, l'excitation à la contraction d'organes et tissus à fibres musculaires lisses, principalement des artères et de l'utérus. Certains faits confirment l'opinion que cet effet est produit par l'excitation des structures terminales, jointe à l'innervation du grand sympathique, sur lesquelles agit le principe actif surrénal. Il est certain qu'administrée en doses toxiques plus

Action de l'ergotoxine

élevées, l'ergotoxine exerce une action nettement paralysante sur cet appareil terminal, de sorte que l'injection d'un produit surrénal, comme l''Hemisine' par exemple, détermine dès lors la baisse au lieu de la hausse ordinaire de la tension sanguine, c'est-à-dire relâchement au lieu de contraction. (*Voir* Dale, *Journ. Physiol.* XXXIV, p. 163, 1906; Barger et Dale, *Biochem. Journ.* II, Nos. 5 et 6). Cette réaction est si prononcée qu'on peut l'utiliser comme un moyen de reconnaître la présence et d'apprécier la quantité d'ergotoxine dans une préparation quelconque à base d'ergot. Un autre effet caractéristique, mais bien moins susceptible d'appréciation quantitative, est celui produit par l'administration prolongée de l'alcaloïde. Cela cause la gangrène périphérique, qui dominait au moyen-âge dans les épidémies d'ergotisme. Cette réaction a souvent été employée à titre d'essai grossier, principalement chez le coq, pour se rendre compte de l'activité des préparations d'ergot.

Méthode physiologique d'évaluation

Gangrène

Le para-hydroxyphényléthylamine, le principal constituant actif de l'ergot, soluble dans l'eau, ressemble d'une façon marquée, par son action comme par sa constitution chimique, au principe actif de la glande surrénale. Son action diffère de cette dernière, cependant, en étant plus douce et plus prolongée. Cette action prolongée peut être encore augmentée en donnant simultanément de petites doses d'ergotoxine.

Les expériences de laboratoire et les résultats cliniques ont surabondamment établi que l'ergotoxine et le para-hydroxyphényléthylamine à doses appropriées produisent exactement les effets que l'on recherche lorsqu'on ordonne l'ergot. De plus, quand on administre ces principes actifs sous forme de sels purs ou dans

Effets thérapeutiques

un produit tel que l'' Ernutin,' il devient possible d'en régler le dosage avec une précision qui ne peut être atteinte par l'emploi des extraits ordinaires.

TITRAGE

La chimie de l'ergot était jusqu'à récemment restée dans un état peu satisfaisant, et cela n'a pas manqué d'influencer la pharmacie et la pharmacologie de la drogue. De nombreux auteurs se sont fait les porte-paroles de cliniciens mécontents des résultats que leur avaient donnés diverses préparations d'ergot. "Beaucoup de produits employés couramment sont sans la moindre valeur, soit parce qu'ils ne produisent pas d'effet, soit parce que leur action est trop restreinte pour donner des effets suffisamment marqués. Le besoin d'une préparation d'ergot dûment titrée se fait sentir." Il est aussi un fait que "la plupart des extraits d'ergot sont complètement inefficaces, étant privés, totalement ou en partie, de l'action constrictrice sur les vaisseaux sanguins et sur l'utérus. En outre, les principes instables peuvent s'altérer ou disparaître au cours des manipulations pharmaceutiques, si bien qu'un échantillon actif de la substance peut donner un extrait tout à fait inerte.

Préparations défectueuses

L'on n'est pas parvenu jusqu'ici à découvrir un procédé chimique pour le titrage de l'ergot. Même l'isolement de l'ergotoxine et du para-hydroxyphényléthylamine ne permet pas de le faire, puis que l'on n'est pas parvenu à séparer quantitativement ces principes des autres constituants de l'ergot. On a préconisé plusieurs procédés pour l'essai physiologique de la drogue. La susceptibilité des oiseaux à la gangrène ergotique, par exemple, est connue depuis

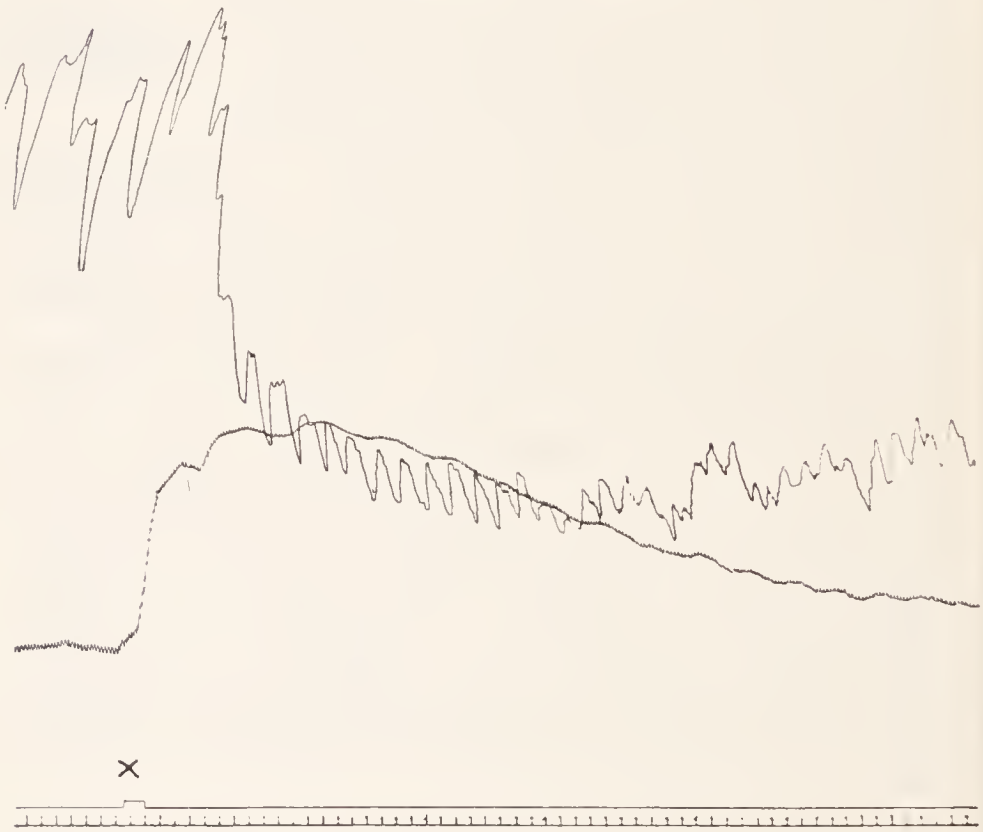
Aucune méthode d'essai chimique

l'époque de Thuillier (1630), et de nombreux observateurs, en étudiant la chimie de cette substance, ont utilisé ses effets sur la crête de coq pour vérifier l'activité des préparations (Wiggers, 1831 ; Bonjean, 1842 ; Kobert, 1884, etc.).

Essai à la crête de coq

TRACÉ KYMOGRAPHIQUE montrant l'élévation *persistante* de la pression sanguine et la contraction *prolongée* de l'utérus, provoquées par une injection d''ERNUTIN'

(3/8 de la grandeur naturelle)



× INJECTION D''ERNUTIN'
Chaque division de l'échelle représente un intervalle de dix secondes

Il est évident que ces expériences ne décélaient, en somme, que la réaction approximative de l'ergotoxine, et le manque de précision de cette méthode—la difficulté de l'interpréter d'une façon quantitative — explique pourquoi l'on eut tant de peine à identifier le véritable principe actif. La réaction dite "à la crête de coq" ne fait que démontrer que la préparation dont on

se sert contient ou ne contient pas d'ergotoxine. Elle ne permet pas un titrage utile pour la pharmacologie ou la thérapeutique. Une autre méthode comporte l'observation de la hausse de pression artérielle produite par l'injection intraveineuse d'une quantité déterminée. Cette méthode nous permet en effet d'établir à peu près (le plus souvent les résultats sont trop bas) la quantité de para-hydroxyphényléthylamine contenue dans une préparation telle que l'extrait liquide officinal.

Manque de précision

Effets sur la pression sanguine

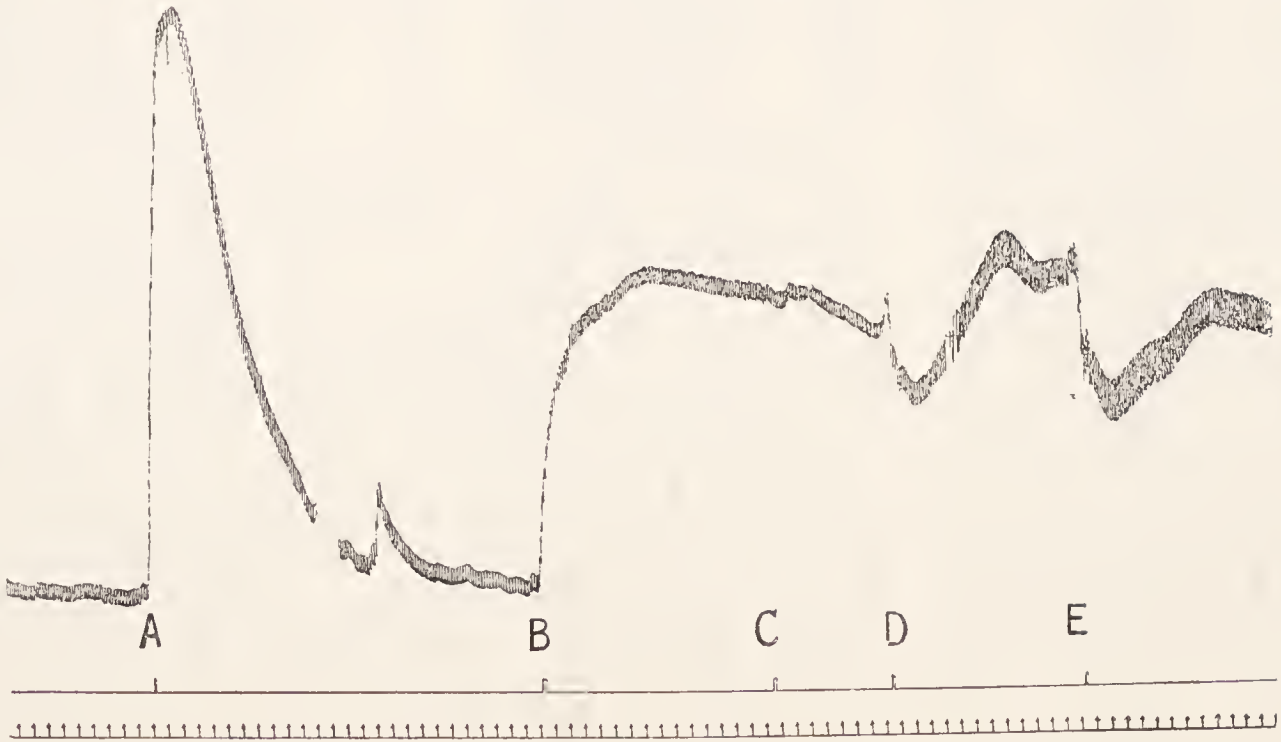
En ce qui concerne l' 'Ernutin,' qui renferme également le principe ultra-actif ergotoxine, il importe de pratiquer cette expérience avec la plus grande précision. Cela devient possible si l'on a soin d'observer les effets très caractérisés déjà énoncés sur les éléments moteurs terminaux du grand sympathique. L' 'Ernutin' donc est titrée d'après son action sur la pression sanguine, et sa richesse en ergotoxine est évaluée quantitativement par la dose requise pour renverser l'action vaso-motrice d'une quantité déterminée du principe surrénal tel que l' 'Hemisine' (*voir page* 8). Grâce à ce procédé scientifique, il est possible d'obtenir un produit d'activité précise et constante. L' 'Ernutin' répond à ces exigences, et son action sur la pression sanguine et sur l'utérus est représentée graphiquement dans le tracé à la page 6. Les deux effets sont proportionnels, de sorte que l'on peut évaluer le degré de l'un par l'observation de l'autre. Le tracé kymographique donné sur la page suivante fait voir comment l'ergotoxine renverse l'action vaso-motrice produite par une dose déterminée d' 'Hemisine.'

L' 'Ernutin' titrée physiologiquement par son action sur la pression sanguine

Activité précise et uniforme

Effets sur la pression sanguine et sur l'utérus

TRACE KYMOGRAPHIQUE illustrant l'action de l'Ergotoxine et montrant le procédé de titrage de l' 'ERNUTIN' pour la proportion de cet alcaloïde
Chaque division de l'échelle représente un intervalle de dix secondes
(½ de la grandeur naturelle)



A Injection intraveineuse de 0 gr. 05 d' 'Hemisine'
B ,, ,, 0 gr. 05 d' 'Ergotoxine
C ,, ,, 0 gr. 05 ,,
D ,, ,, 0 gr. 05 d' 'Hemisine'
E ,, ,, ,, ,, ,,

L' 'Ernutin' doit sa découverte à des recherches originales qui ont exigé de très longues études. Elle offre au Corps Médical une préparation qui renferme les principes thérapeutiques actifs de l'ergot, tels que l'alcaloïde ergotoxine et la base organique para-hydroxyphényl-éthylamine, à dosage rigoureusement précis. Elle est exempte des principes paralysants et déprimants qui figurent dans beaucoup de produits à base d'ergot.

L' 'Ernutin' est le résultat de recherches originales

L' 'Ernutin' constitue un progrès indéniable, car elle rend possible la précision thérapeutique alors qu'auparavant l'on ne trouvait qu'incertitude, et le praticien est assuré d'obtenir des résultats uniformes. Un produit susceptible de faire contracter infailliblement l'utérus flasque et d'arrêter les hémorrhagies puerpérales, sera apprécié par les médecins qui, comme leurs malades, ont souffert de l'action variable et incertaine des préparations d'ergot employées jusqu'ici.

Principes actifs donnant des agents thérapeutiques précis

THÉRAPEUTIQUE

L'on ne saurait donner un exemple plus probant des dangers que présentent les procédés empiriques en thérapeutique, et de la nécessité d'une étude scientifique du mode d'action d'une drogue avant de l'employer en médecine, que l'administration irréfléchie de l'ergot contre les diverses hémorrhagies. L'influence vaso-constrictrice de l'ergot actif a suggéré son administration hypodermique et orale dans les hémorrhagies pulmonaires. Les expériences de laboratoires semblent confirmer l'opinion que les effets produits sur les artères et sur l'utérus dépendent de l'excitation des "jonctions myo-neurales," c'est-à-dire les structures terminales dans le tissu musculaire qui sont sous l'empire du grand sympathique, et qui sont aussi

Dangers des méthodes empiriques

le lieu d'action du principe surrénal actif. Si cette manière de voir est la vraie, l'ergot se trouverait contre-indiqué dans les hémorrhagies ou les congestions pulmonaires. Pour la même raison l'emploi de l'ergot en présence d'hémorrhagie ou de congestion du cerveau est contre-indiqué.

Thérapeutique rationnelle de l'ergot aujourd'hui possible

L'isolement et l'identification des principes actifs de l'ergot et les investigations approfondies de leur action pharmacologique ont permis à la thérapeutique de l'ergot de sortir du domaine de l'empirisme, et de posséder désormais une base et des règles raisonnées. L' 'Ernutin' résume les résultats des recherches les plus récentes. C'est un liquide limpide d'une saveur agréable pour l'administration buccale, pouvant être donné hypodermiquement sans provoquer d'irritation. Au point de vue pharmaceutique, elle est supérieure aux autres préparations à base d'ergot d'aspect désagréable et causant souvent des nausées, détail d'une importance particulière en obstétrique où l'inhalation de substances anesthésiques a pu déjà provoquer du malaise.

'Ernutin'

Principes actifs thérapeutiques

L' 'Ernutin' renferme les principes actifs et purs de l'ergot, et son dosage a été déterminé à la suite d'études de laboratoire et d'observations cliniques approfondies. On ne peut établir aucune comparaison entre un produit tel que l' 'Ernutin,' dont l'effet est uniforme et connu, et les préparations usuelles dont il est impossible de jauger l'activité. De différents échantillons de ces dernières ont fourni à l'examen des résultats tantôt négatifs, tantôt d'une activité exceptionnelle, ce à quoi l'on a attribué la gangrène dans les rares cas

Comparaison impossible

sporadiques d'ergotisme survenus à la suite de l'emploi thérapeutique de l'ergot. Le praticien qui se sert de l' 'Ernutin' peut se fier à l'activité et la constance du produit, et les doses conseillées sont celles que l'expérience a prouvé être inoffensives tout en étant suffisantes pour produire l'action pharmacologique voulue. L' 'Ernutin' a été employée le plus souvent pour arrêter les hémorrhagies post-partum et d'après les rapports cliniques, elle s'est montrée plus efficace que les préparations courantes. Sous son influence, le muscle utérin se contracte immédiatement et fortement. On a rapporté des cas où elle a sauvé la vie alors que tous les autres moyens avaient échoué.

Activité constante

Hémorrhagie post-partum

Dans des cas pareils, il est préférable, pour obtenir un résultat rapide, d'administrer l' 'Ernutin' dans le tissu musculaire, à la région fessière si possible.

L' 'Ernutin' 'Vaporole,' qui est un produit sterilisé contenu dans des ampoules en verre ambré hermétiquement fermées, de 0 cmc. 6, se prête admirablement à cet emploi. La dose usuelle est de 0 cmc. 3 à 0 cmc. 6, et, si les conditions l'exigent, l'on peut répéter la dose dans un délai de vingt minutes. **Il est conseillé de ne jamais administrer l' 'Ernutin' avant l'achèvement du travail.** Après l'expulsion du placenta, une injection de 0 cmc. 3 à 0 cmc. 6 prévient ou arrête les hémorrhagies, relève le ton de l'utérus et assiste l'involution de l'organe. On peut également avec avantage donner l' 'Ernutin' pour l'administration orale en obstétrique. Cette préparation est contenue dans des flacons ambrés d'une capacité de 30 cmc., et se donne à la dose de 1 cmc. 7 à 3 cmc. 5 toutes les trois heures après la délivrance.

Injection intra-musculaire

Administration orale

L' 'Ernutin' exerce une action bienfaisante chez les parturientes, non seulement en raison de son influence sur l'utérus, mais aussi en vertu de son action sur la pression sanguine qu'elle relève. En effet, celle-ci est souvent fort déprimée par le shock consécutif à un travail prolongé, aux interventions instrumentales et autres et aux hémorrhagies post-partum. Ce fait suggérera l'emploi de l' 'Ernutin' après d'autres interventions chirurgicales.

De valeur dans le shock

Lorsque des injections intraveineuses de solution saline sont administrées dans le shock ou le collapsus, l'addition de 0 cmc. 3 à 0 cmc. 6 d' 'Ernutin' 'Vaporole' augmente beaucoup la valeur de l'injection.

L'action tonique de l' 'Ernutin' sur l'utérus est susceptible de rendre service en présence de la non-rétraction de l'utérus, des fibroïdes, des métrorrhagies, de la ménorrhagie, de la dysménorrhée, de l'endométrite chronique, de la leucorrhée et après le curettage. L'administration orale convient très bien, mais après le curettage, il est bon d'y suppléer par une injection hypodermique ou intramusculaire.

Autres affections utérines

Quoique la valeur de l' 'Ernutin' dans le traitement des états morbides de l'utérus soit actuellement bien établie, son emploi dans d'autres circonstances où l'on a coutume d'avoir recours à l'ergot reste sujet à discussion. Dans tous les états où l'administration d'ergot a été la règle, le praticien peut employer l' 'Ernutin' sans hésitation aucune. Par contre, l'attention a déjà été appelée sur les dangers de l'ergot dans les hémorrhagies pulmonaires et du cerveau. Contre les hémorrhagies intestinales, l'on est loin d'être d'accord sur son efficacité. L'aspect congestionné de l'intestin dans les cas d'ergotisme a fait déconseiller la drogue

Hémorrhagie intestinale

par Ehlers et autres dans les hémorrhagies de la fièvre typhoïde. Les expériences de laboratoire ont démontré l'influence prononcée de l' 'Ernutin' en amenant la contraction des artères intestinales, et il y a lieu de croire qu'en présence d'hémorrhagie d'origine artérielle, l'administration d' 'Ernutin' aurait pour effet d'arrêter la perte sanguine.

Très probablement elle se montrerait moins efficace contre les hémorrhagies d'origine veineuse, même elle pourrait être nuisible. On l'a suggérée comme préparation utile à administrer contre la flatulence à cause du pouvoir qu'elle a de produire des contractions intestinales.

Contre la prostatite

La structure anatomique de la glande prostatique, qui, comme l'utérus, comprend beaucoup de fibres lisses, porte à croire que la prostate corresponde en quelque sorte à l'utérus, une manière de voir qui explique l'emploi de l'ergot contre la prostatite chronique. Un observateur affirme qu'il diminue la sécrétion muqueuse de la prostate, et que sous son influence l'organe hypertrophié revient sur lui-même. Dans ce but, l' 'Ernutin,' en raison de son action énergique sur les fibres lisses, devra être la préparation d'ergot préférée.

Affections nerveuses

On a beaucoup employé l'ergot dans le traitement des affections associées aux symptômes nerveux avérés. L' 'Ernutin' est administrée dans la maladie de Basedow, à la dose de 1 cmc. 8 à 3 cmc. 5 trois ou quatre fois par jour. Elle se donne à la même dose dans la chorée, où elle a fourni de bons résultats, soit seule, soit associée à la médication arsénicale, dans l'hystérie et dans le diabète insipide.

Épistaxis

L'épistaxis a cédé à l'administration d' 'Ernutin' lorsque les autres traitements avaient échoué. On peut l'employer toutefois dans le traitement de l'énurésie et de la spermatorrhée.

Quelques cliniciens ont préconisé l' 'Ernutin' en injections intramusculaires comme stimulant du cœur dans la syncope chloroformique. L'on conçoit facilement que, dans des conditions particulières, la surélévation de la tension artérielle provoquée par l' 'Ernutin' peut renforcer l'action cardiaque ; mais il est indéniable que, dans certains cas, cette influence vasomotrice ne serait que nuisible.

Dosage

Nous avons discuté plus haut la question du dosage. L'on peut dire qu'en général l' 'Ernutin' 'Vaporole' peut être administrée jusqu'à concurrence de 0 cmc. 6 sans danger, et que cette dose peut être renouvelée à vingt minutes d'intervalle jusqu'à trois doses, soit 1 cmc. 78 au maximum. L'opportunité d'en continuer l'administration sera jugée d'après la réaction du malade. L' 'Ernutin' destinée à être administrée par la bouche se donne trois ou quatre fois par jour à la dose de 1 cmc. 8 à 3 cmc. 5. On peut continuer ce traitement pendant plusieurs jours ; toutefois il importe de surveiller de près son influence : si la tension est hypernormale, ou si le pouls devient lent, dur et petit, il faut suspendre le traitement.

'Tabloid' Ergotoxine et 'Tyramine'

Quoique l' 'Ernutin' soit en général le produit qui se recommande le plus dans la pratique, il se peut que le praticien préfère avoir recours à l'alcaloïde ergotoxine, ou au para-hydroxyphényléthylamine. Les Produits Hypodermiques 'Tabloid' présentent ces principes sous une forme soluble et dans un état de pureté chimique. L'Ergotoxine 'Tabloid' (Hypodermique) est donnée en doses de 0 gr. 00065 à 0 gr. 0013 ; 'Tyramine' 'Tabloid' (Hypodermique)(para-hydroxyphényléthylamine) en doses de 0 gr. 0025 à 0 gr. 005. L'alcaloïde s'administre de la même manière que l' 'Ernutin' 'Vaporole' (*voir page* 15).

Combinaisons

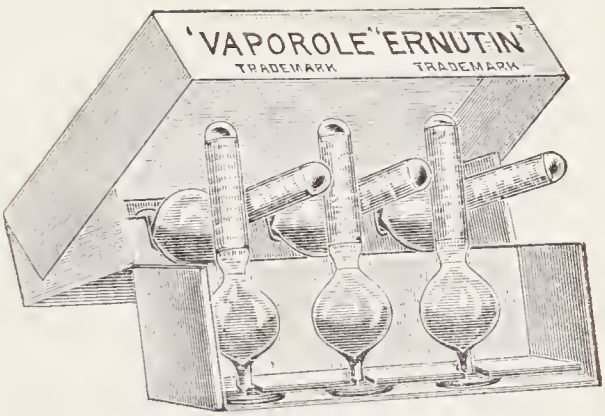
PRÉPARATIONS

'ERNUTIN' (POUR L'ADMINISTRATION ORALE). Ce produit est fourni en flacons de couleur ambrée de 30 cmc. 113 cmc. et 114 cmc. Les principes actifs de l'ergot ne supportant pas l'action de la lumière solaire, la couleur ambrée du flacon présente un avantage marqué. Pour plus de commodité, les flacons sont à rebord échancré, facilitant ainsi la mesure de doses exactes sans perte de médicament.

Flacon d' 'Ernutin'
Hauteur : 9 cm. 5

L' 'ERNUTIN' 'VAPOROLE' est livrée en boîtes de 6 ampoules couleur d'ambre et hermétiquement scellées ; étant stérilisée, elle convient parfaitement pour les injections hypodermiques ou intramusculaires. L'injection intramusculaire doit être préférée lorsque l'on désire un effet immédiat, dans l'hémorrhagie post-partum par exemple.

La dose initiale ne devrait pas, dit-on, dépasser 0 cmc. 3. *Voir aux pages* 11 et 12 les détails complets relatifs à l'administration orale en injection hypodermique ou intramusculaire.



'Ernutin' 'Vaporole'
Boîte de six ampoules
Dimensions : 7.5 × 5.5 × 2 cm.

L' 'ERNUTIN' 'VAPOROLE,' étant une préparation très active, son administration exige de la prudence.

BURROUGHS WELLCOME & CIE, LONDRES (ANGL.)

Succursales:

NEW-YORK MONTRÉAL SYDNEY CAPE TOWN SHANGHAÏ

Dépôts à l'Étranger:

AMSTERDAM. — H. Sanders, Rokin 8

ATHÈNES.—G. Eleftheropoulos, 31, Rue du Stade;
D. & P. Marinopoulos, Rue Solonetzoodochou Pigris;
Dr. A. K. Dambergis, Pharmacie de l'Université.

BÂLE. — Nadolny & Cie, Spitalstrasse, 9

BERLIN.—Linkenheil & Co., Genthinerstrasse, 19

BRUXELLES. – Ch. Delacre & Cie, 50-52, Rue Coudenberg

BUCAREST. — Victor Thüringer, 43, Bulevardul Elisabeta;
Dimitrie J. Roșu, Calea Moșilor, 51

LE CAIRE, ALEXANDRIE & PORT SAID.—E. Del Mar

CONSTANTINOPLE. — E. La Fontaine & Sons, Gulbenkian Han, Sirkedji, Stamboul

COPENHAGUE.—Alfred Benzon; Trojel & Meyer, Kronprinsensgade, 1 & 3

GENÈVE ET ZURICH.—Uhlmann Eyraud

JASSY.—Dr. Kónya Freres

KHARTOUM.—G. N. Morhig, Pharmacie Anglaise

LISBONNE.–F. Freired'Andrade & Irmão, 123, Rua do Alecrim, 127

MARSEILLE.—Perrand & Co., The Anglo American Pharmacy, Rue Noailles, 11.

MILAN.—26, Via Legnano.

NICE.—Reilly & Cie, 8, Rue Niepce

PARIS.—Scott & Cie, 4, Rue Chauveau Lagarde

RIO DE JANEIRO. — King, Ferreira & Cie, Rua 1° de Março, 11

ST. PÉTERSBOURG.—Richard Fürst & Co., Kuznietschny Per, 19

STOCKHOLM.—Apoteket Nordstjernans Droghandel

TÉHÉRAN.—E. Bonati, Pharmacie Centrale

VARSOVIE. — Richard Fürst & Co., Aleja Jeroszolimska, 37

VIENNE.—M. Kris, Brandstätte, 1

THE

Trade Marks

'Tabloid'
AND
'Soloid'

Invented by B. W. & Co.

Are B. W. & Co. Hall Marks

They *mark* the work of
Burroughs Wellcome & Co.

They *mean* "Issued by
Burroughs Wellcome & Co."

They *stand* for

24 CARAT products

ALL RIGHTS RESERVED